

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

SOMMER-HOUDEVILLE (Jean-Pierre)

Né le 22 Février 1911, à Nice

A propos d'un cas
d'agranulocytose infantile

Président de thèse : M. LEREBoullet, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1937

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

SOMMER-HOUDEVILLE (Jean-Pierre)

Né le 22 Février 1911, à Nice

A propos d'un cas d'agranulocytose infantile

Président de thèse : M. LEREBoullet, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

—
1937

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENCRMANT.
	TERRIEN.
Clinique ophtalmologique	MARION.
Clinique urologique	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	FEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	
Professeurs sans chaire	MATHIEU.
	HOVELACQUE
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

MM.

Pathologie médicale..... BÉNARD HENRI.
 Pathologie médicale..... BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BEZANÇON Justin.
 Pathologie médicale..... BOULIN.
 Histologie..... BULLIARD.
 Pathologie médicale..... CATHALA.
 Pathologie médicale..... CHEVALLIER.
 Physique..... DOGNON.
 Urologie..... FEY.
 Parasitologie..... GALLIARD.
 Bactériologie..... GASTINEL.
 Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
 Physiologie..... GAYET.
 Histologie..... GIROUD.
 Pathologie médicale..... HAGUENAU.
 Oto-rhino-laryngologie.. HALPHEN.
 Pharmacologie..... HAZARD.
 Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Hygiène..... JOANNON.
 Chimie biologique..... LABBÉ HENRI.
 Obstétrique..... LACOMME.

Obstétrique..... LANTUÉJOUL.
 Pathologie médicale..... LAROCHE Guy.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale.. LEVEUF.
 Pharmacologie..... Mlle J. LEVY.
 Neurologie et Psychiatrie LEVY-VALENSI.
 Pathologie médicale..... MOREAU.
 Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
 Pathologie médicale..... MOUQUIN.
 Anatomie pathologique.. OBERLING.
 Pathologie chirurgicale.. PETIT-LUT.
 Médecine légale..... PIÉDELIEVRE.
 Obstétrique..... PORTES.
 Physiologie..... RICHET.
 Chimie biologique..... SANNIÉ.
 Pathologie chirurgicale.. SÈNEQUE.
 Pathologie expérimentale TROISIER.
 Pathologie médicale..... TURPIN.
 Obstétrique..... VIGNES.
 Pathologie chirurgicale.. WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie..... BUSQUET.
 Physiologie..... CHAILLEY-BERT.

Anatomie pathologique.. LEROUX.
 Parasitologie..... NEVEU-LEMAIRE.
 Physique..... N.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
B. AMI. ALAJOUANINE. AUBERTIN. ERULÉ. CHABROL. CHIRAY. DONZELOT. DUVOIR. LIAN. PASTEUR-VALLERY- RADOT. SEZARY.	} Clinique médicale	BASSET. BROCQ. CADENAT. GATELLIER. HEITZ-BOYER. MOURE. QUENU. SCHWARTZ. VELTER.	} Clinique chirurgicale
MM. ECALLE GUENIOT. LE LORIER. LEVY-SOLAL.. METZGER	} Clinique obstétricale..		

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.
Stomatologie.....	RUPPE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*Témoignage de vive reconnais-
sance et de profonde affection.*

A MA FEMME

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS ET CAMARADES D'INTERNAT

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE CAEN

M. LE DOCTEUR LECORNU

M. LE DOCTEUR GUIBE

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE

M. LE DOCTEUR COLLIN

M. LE DOCTEUR MAUGAIS

M. LE DOCTEUR CHAPERON

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DU HAVRE

Internat :

M. LE DOCTEUR LENOUENE

M. LE DOCTEUR BOUILLE

M. LE DOCTEUR POSTEL

M. LE DOCTEUR GAMBILLARD

M. LE DOCTEUR FILLIOL

M. LE DOCTEUR VANNIER

M. LE DOCTEUR PORCHERON

Au DOCTEUR VINZENT
CHEF DU LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE
DES HÔPITAUX DU HAVRE

*Il nous a inspiré le sujet de
cette thèse, et nous a aimable-
ment aidé de ses conseils
dans la rédaction de ce tra-
vail.*

A Monsieur LE PROFESSEUR LEREBoullet

*Hommage de reconnaissance
pour l'honneur qu'il veut
bien nous faire en acceptant
la présidence de cette thèse.*

INTRODUCTION

Quoiqu'assez rare, l'Agranulocytose est une maladie qui a pris en quelques années une importance assez considérable pour acquérir droit de cité dans la pathologie courante. Définie par Schultz comme une entité bien caractérisée en 1922, elle s'est depuis enrichie et nous dirons même encombrée de tant de cas dont chacun ou presque apportait une variante au tableau primitif, qu'elle s'est vue ensuite par contre-coup contester son autonomie.

Son étiologie protéiforme, tantôt infectieuse, tantôt toxique (et la liste des substances incriminées s'étend chaque année...) tantôt absolument inconnue, a fait naître la notion de syndrome agranulocytaire à côté de celle d'angine agranulocytaire, Maladie de Schultz.

Sa symptomatologie elle-même s'est laissé envahir par une foule de formes cliniques.

L'hématologie qui, à première vue, pouvait sembler un test infallible, a soulevé de nombreux problèmes qui sont loin d'être résolus.

La thérapeutique enfin, s'est révélée particulièrement décevante et tel traitement qui semblait avoir bouleversé le pronostic de l'agranulocytose, ne paraît

pas tenir, dans la main de certains praticiens, ce qu'il semblait promettre. Peut-être y a-t-il une raison à cela?... l'extrême variété des cas que l'on réunit sous une même étiquette.

Nous n'apportons rien, dans notre modeste contribution à l'étude de l'agranulocytose, qui soit bien original.

Ayant eu l'occasion d'en observer un cas chez l'enfant, nous avons pensé qu'à la faveur de cette étude, il pourrait être cependant d'un certain intérêt de mettre en lumière quelques points précis de l'Histoire Clinique de la Maladie de Schultz.

Nous nous proposons donc d'étudier, au cours d'un premier chapitre, après avoir présenté cette observation inédite, l'agranulocytose chez l'enfant ; puis, toujours dirigé par les particularités de notre cas, les évolutions hématologiques atypiques de l'Agranulocytose et, en particulier, ses rapports avec les leucémies.

Enfin, nous essaierons de faire le point sur la question du traitement actuellement en faveur par les nucléotides du pentose.

Qu'il nous soit permis d'adresser ici nos remerciements à ceux qui nous ont aidé dans notre travail, particulièrement au docteur Vincent, chef du laboratoire de bactériologie des hôpitaux du Havre, qui nous a incité à développer ce sujet, et à notre ami, le docteur Jean Diverres, ancien interne des hôpitaux, qui a eu l'extrême gentillesse de nous confier ses précieuses notes personnelles.

UN CAS D'AGRANULOCYTOSE CHEZ L'ENFANT EVOLUANT VERS LA LEUCEMIE AIGUE

OBSERVATION INÉDITE

Monique C... âgée de 4 ans 1/2, entre dans le service chirurgical d'enfants de l'Hospice Général, le 2 Mai 1936, pour tuméfaction parotidienne bilatérale. Dans ce service, le diagnostic d'oreillons est posé, et l'enfant est transféré au Pavillon des maladies contagieuses, service du Docteur Stempowski.

Antécédents héréditaires sans intérêt.

Antécédents personnels :

Alimentation au sein jusqu'à 16 mois. Broncho-pneumonie à un an.

Pendant l'hiver 1935-36 l'enfant a toujours été souffrant. Son médecin la soigne pour rhino-pharyngite. Opérée des végétations le 11 Janvier 1936, elle fait une hémorragie assez importante à cette occasion.

Histoire de la maladie actuelle :

Le début remonte au 20 Avril 1936. L'enfant, qui présentait dès le début une tuméfaction bilatérale des régions parotidiennes fut soigné par son médecin pour oreillons, mais l'état général est assez atteint, l'enfant est pâle et la courbe thermique décrit de grandes oscillations.

Le 22 Avril, la petite Monique se plaint d'une douleur au niveau d'une prémolaire supérieure gauche ; il existe un léger trismus. Le médecin pense à un abcès dentaire et prescrit des applications chaudes. Le 2 Mai la température atteint 40° et l'enfant est envoyé à l'Hôpital.

A son entrée, on est frappé par sa pâleur. Les muqueuses sont décolorées, l'enfant est amaigri, prostré, se laisse difficilement examiner. Elle semble profondément intoxiquée.

Les régions parotidiennes sont le siège d'une tuméfaction bilatérale modérée mais un peu plus accentuée du côté gauche ; les tissus superficiels ne sont pas modifiés ; il n'y a pas de rougeur ; le palper n'est douloureux à aucun endroit.

A l'examen de la cavité buccale, on s'aperçoit qu'il existe une ulcération, comme à l'emporte-pièce peu étendue, mesurant 5 m/m environ sur le pilier antérieur droit.

Les bords en sont taillés à pic, le fond de l'ulcération est grisâtre l'ulcération elle-même est atone et ne saigne pas. Il n'existe aucune fausse membrane. Une deuxième ulcération, beaucoup plus petite, d'aspect identique, siège à mi-distance du pilier antérieur et de la luette.

A gauche, il n'y a rien d'anormal ; les amygdales sont indemnes, la dentition est en bon état, les gencives ne saignent pas, il n'y a pas d'érythème, l'orifice des canaux de Sténon est normal, la langue est saburrale. l'haleine est fétide, il n'y a pas de trismus. Il existe bien une adénopathie sous angulo-maxillaire bilatérale, mais elle est très discrète.

Le reste de l'examen ne montre rien de bien important. L'examen cardio-pulmonaire est négatif. Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume. On ne relève aucune manifestation hémorragique.

Enfin les réflexes sont normaux.

La température est à 40°, le pouls bat à 130, les urines sont peu abondantes et ne contiennent ni albumine, ni glycose.

Devant un pareil tableau, on envisage la possibilité, d'une part, d'une angine grave, d'autre part, d'une affection sanguine.

Il n'y a pas de fausses membranes, pas d'adénopathie importante ; on élimine donc une diphtérie maligne, qui expliquerait une telle atteinte de l'état général.

Néanmoins, un prélèvement est fait et permet d'éliminer également le diagnostic improbable d'angine de Vincent : en effet, il montre une flore anaérobie abondante et variée sans bacilles de Löffler et sans association fusospirillaire.

Le diagnostic d'agranulocytose est alors envisagé ; une numération globulaire et une formule sanguine sont demandées au Docteur Vinzent, chef du Laboratoire de Bactériologie. En voici le résultat (5 Mai) :

Numération globulaire :

G R : 2.500.000

G B : 1.840

Formule leucocytaire :

Lympho et moyen mono 61 %

Grands mono 4 %

Poly. neutro 33 %

Poly. Baso 1 %

Cellules de Türk 1 %

Il s'agit donc bien d'une agranulocytose, avec une atteinte associée de la série rouge.

En effet, la leucopénie permet d'éliminer l'angine à monocytes (ou la leucocytose est au moins égale à la normale et ou la participation ganglionnaire est nette).

Pas d'hyperleucocytose, pas de cellules anormales, donc pas de leucémie.

Il ne s'agit pas non plus de l'aleucie hémorragique de Franck : Il n'existe aucun symptôme hémorragique.

Notons enfin que la formule sanguine est totalement différente de celle que l'on trouve habituellement à cette période de la maladie (12^e jour) dans les oreillons.

G B : 8.000

Poly. neutro 47 %

Eosino 3 %

On tient donc ce diagnostic pour exact et l'on décide de tenter le traitement américain par le nucléotide du pentose.

Une demande est faite immédiatement par téléphone aux Laboratoires Hoffmann la Roche qui s'empressent de nous faire parvenir la petite quantité du produit qu'ils avaient préparé à titre expérimental, exactement 5 gr. Le produit est transformé en solution neutre par le Docteur Pote, pharmacien des Hôpitaux.

Evolution.

La température baisse spontanément en trois jours. La tuméfaction parotidienne est complètement disparue. Les urines sont plus abondantes. Le pouls reste rapide.

L'enfant est pesé : 15 kgs 900.

Au sixième jour, soit le 8 Mai, on commence le traitement par le nucléotide du pentose à la dose de 0,70 par jour.

9 Mai 1936 : Température oscillant entre 37 et 38°.

Numération globulaire :

G R : 1.780.000

G B : 2.880 (par conséquent aug. légère).

Hémoglobine 45 %

Formule leucocytaire :

Lympho et moyen mono 62 %

Poly-neutro 31 %

11 Mai 1936 :

Numération globulaire :

G R : 2.420.000

G B : 3.360

Les lympho et moyens mono rem. à 75 %

Les poly-neutro retombent à 22 %

13 Mai 1936 : Nouvelle augmentation des lympho et moyens mono : 87 %. Les poly-neutro baissent : 8 %.

15 Mai 1936 :

Numération globulaire :

G R : 2.640.000

G B : 3.760

Formule leucocytaire :

Lympho et moyens mono 62 %

Poly-neutro 34 %

C'est le septième jour du traitement. Malheureusement, celui-ci se trouve interrompu, la provision de nucléotide du pentose étant épuisée et le pentnucléotide ne nous étant pas encore parvenu.

19 Mai 1936 : L'état général s'améliorant, l'enfant est autorisé à se lever.

Numération globulaire :

G R : 3.050.000

G B : 4.160

Formule leucocytaire :

Lympho et moyens mono	67 %
Poly-neutro	30 %

22 Mai 1936 : à partir du 22 Mai le traitement est repris avec le pentnucléotide K 96 : 5 cc. tous les deux jours jusqu'au 7 Juin. L'ulcération para-amygdalienne se comble petit à petit pour disparaître complètement au début de Juin.

Formule leucocytaire :

Lympho et moyens mono	61 %
Poly-neutro	33 %

27 Mai 1936 : Très bon état général.

Poids : 17 k. 500 (augmentation de 2 k.).

La formule sanguine reste identique.

30 Mai 1936 : Même traitement.

Numération globulaire :

G R : 3.840.000
G B : 5.520

Formule leucocytaire :

Lympho et moyens mono	41 %
Poly-neutro	53 %

3 Juin 1936 :

Numération globulaire :

G R : 3.840.000
G B : 6.160

Formule leucocytaire :

Lympho et moyens mono	50 %
Poly-neutro	45 %

Mais l'amélioration ne dure pas. Le 8 Juin :

Numération globulaire :

G R : 4.670.000

G B : 7.280

Formule leucocytaire :

Lympho et moyens mono 71,5 %

Poly-neutro 25 %

La température remonte et le 3 Juin l'enfant débute une varicelle sévère avec éléments confluents, température à 40° et adynamie.

Dès la fin de l'éruption, qui a duré 5 jours, on décide de doubler la dose de pentnucléotide K 96, et on injecte alors 0 gr. 70 pendant cinq jours de suite.

Pendant la phase aiguë de la varicelle, le taux des polynucléaires est remonté momentanément, il est passé à 34 % et 37 %. Mais, dès le 22 Juin, il retombe à 13 %.

La formule sanguine est alors la suivante :

G R : 4.070.000

G B : 5.040

Formule leucocytaire :

Lympho et moyens mono 82 %

Grands mono 3 %

Poly-neutro 13 %

Cellules de Türk 2 %

L'état général s'améliore assez rapidement, et le 27 juin l'enfant est reprise par sa famille, mais la formule sanguine est stationnaire.

Pendant son séjour chez elle, un nouvel examen de formule sanguine est fait le 4 Juillet. Il donne les résultats suivants :

G R : 5.340.000

G B : 3.600

Formule leucocytaire :

Lympho et moyens mono	84 %
Grands mono	6 %
Poly-neutro	10 %

Une nouvelle angine se déclare et l'enfant est ramené à l'Hôpital le 11 Juillet. L'examen local ne montre qu'une simple rougeur du pharynx, les anciennes lésions sont cicatrisées. La température oscille entre 39 et 40°.

La formule sanguine s'établit comme suit le 15 Juillet :

Lympho et moyens mono	87 %
Grands mono	2 %
Poly-neutro	8 %
Cellules de Türk	3 %

On institue une nouvelle série de pentnucléotide K 96 (du 17 au 22 juillet) à la dose de 20 cc. par jour et on y joint des extraits de foie. Les polynucléaires piquent un clocher à 35 % le 20 Juillet, mais l'examen du sang, le 27 Juillet, donne comme résultats :

Numération globulaire :

G R :	5.040.000
G B :	5.840

Formule leucocytaire :

Lympho et moyens mono	88 %
Grands mono	1 %
Poly-neutro	10 %
Cellules de Türk	1 %

et le 5 Août :

Lympho et moyens mono	68,5 %
Grands mono	1,5 %
Neutro	26,5 %
Baso	0,5 %
Eosino	3 %

aucun symptôme nouveau n'est apparu : il n'y a pas, en particulier, de splénomégalie ou de manifestation ganglionnaire.

Par ailleurs, malgré une température oscillant entre 37°5 et 38°, l'état général est bon. Le poids qui était de 17 kilos 600 au 23 Juillet est de 19 kilos 300 le 8 Août et l'enfant rentre à nouveau chez elle.

Elle revient trois semaines plus tard, le 28 Août se plaignant de douleurs dans l'épaule droite, d'ailleurs mal localisées. L'examen local de l'articulation est absolument négatif. La formule est la suivante :

G R : 3.110.000

G B : 6.000

Formule leucocytaire :

Lympho et moyens mono 86 %

Grands mono 10 %

Poly-neutro 4 %

L'état général s'est terriblement aggravé. Le visage de l'enfant est cireux. Le 2 Septembre l'examen hématologique fait apparaître un syndrome de leucémie aiguë leucopénique.

Numération globulaire :

G R : 2.440.000

G B : 8.000

Formule leucocytaire :

Cellules embryonnaires 66 %

Lympho et moyens mono 31,5 %

Grands mono 0,5 %

Poly-neutro 1 %

Cellules de Türk 0,5 %

Hématies nucléées 0,5 %

Hémoglobine 50 %

Aucune modification ganglionnaire ou splénique n'est appréciable. Plusieurs transfusions ne peuvent modifier l'évolution et l'enfant meurt le 20 Septembre en hyperthermie (41°). Aucun examen hématologique supplémentaire n'a pu être fait dans la période terminale.

L'AGRANULOCYTOSE CHEZ L'ENFANT

L'Agranulocytose est extrêmement rare chez l'enfant. On n'en connaît actuellement qu'une dizaine de cas, et encore il se trouve parmi eux plusieurs syndromes complexes pseudo-agranulocytaires. Nous les donnerons indistinctement et les étudierons par la suite.

Bantz publiait le premier, dans la « Münchener Medizinische Wochenschrift », le 17 juillet 1925 : il s'agissait d'un enfant de quatre ans et demi jusqu'alors bien portant et qui brusquement fait un syndrome toxi-infectieux caractérisé par une température à 40°, une pâleur extraordinaire et une ulcération nécrotique d'une amygdale; l'haleine est fétide, il n'y a pas d'adénopathie, mais la rate est légèrement augmentée de volume. En même temps que le prélèvement on fait à l'enfant une première injection de sérum antidiphtérique, mais on ne trouve sur la lame et sur culture que du staphylocoque et du streptocoque. Une hémoculture est négative. Une numération globulaire donne :

GR : 3.900.000

GB : 6.700

La formule sanguine est :

Lympho. et moyen mono.....	90 %
Grands mono	8 %
Polynucléaires	2 %

Puis les globules blancs tombent à 2.300 et l'enfant meurt.

En 1927, Dufourt présente à la Société de Pédiatrie de Paris, le 20 décembre, l'observation suivante (résumée) :

Une fillette de douze ans a fait au mois de septembre un embarras gastrique fébrile de courte durée. Le 17 octobre sa température grimpe à 39°. Elle se sent exténuée, elle est très pâle.

Le 19 octobre une plaque membraneuse blanchâtre apparaît sur l'amygdale droite envahissant rapidement le pharynx. Un prélèvement montre qu'il s'agit d'une flore banale. Il n'y a pas d'adénopathie, le foie et la rate sont normaux.

Le 21 octobre apparaît une éruption cutanée polymorphe avec pétéchies, papules, nodules, phlyctènes. L'enfant meurt subitement le 22 octobre.

Voici sa formule sanguine :

Lympho. et mono.....	90 %
Poly. neutro	10 %

et sa numération globulaire :

G R : 2.500.000

G B : 1.230.

Carrau, dans « Annales de la Facultad de Medicina » de Montévidéo, en 1928, publie un nouveau cas :

Un enfant de 3 ans, un garçon n'ayant guère comme antécédents qu'une scarlatine à un an, fait brusquement 39° de température, avec une tuméfaction amygdalienne d'abord sans caractère, puis qui se recouvre d'un exsudat membraneux. L'haleine est très fétide; chez cet enfant aussi on note cette pâleur remarquable et ce faciès d'intoxiqué grave, la prostration également.

Une formule sanguine souligne le diagnostic :

Mono.	92,5 %
Poly.	7,5 %

Par ailleurs, il existe une adénopathie assez discrète, inguinale, axillaire, carotidienne. La rate est légèrement hypertrophiée.

Le processus nécrotique s'étend, gagne la luette. L'enfant meurt rapidement.

Helwig, en 1928, dans l'« American Journal of Diseases of Children » de juin publie à son tour le cas d'un petit garçon de 6 ans qui a fait une agranulocytose, dont le début a été marqué par un syndrome de Mikulicz, sans adénopathie.

La température est oscillante pendant 15 jours, la rate s'hypertrophie. En même temps apparaît une otite droite.

Un premier examen sanguin donne comme résultat :

G R : 3.400.000

G B : 5.600

Formule leucocytaire :

Poly. neutro	42 %
Lympho	50 %
Grands lympho	5 %
Forme de transition.....	3 %

Cependant une amélioration nette apparaît : la température baisse. La tuméfaction des glandes diminue et l'enfant sort de l'hôpital à la cinquième semaine.

Vingt jours après, la température remonte, la joue gauche est tuméfiée. De ce côté, au niveau d'une deuxième molaire inférieure la gencive est gonflée, douloureuse et saignante. Le pharynx est rouge. Une membrane grise s'étend sur l'amygdale droite, recouvrant un processus nécrotique qui s'étend vers le voile du palais puis l'amygdale gauche.

Les ganglions cervicaux, axillaires, inguinaux sont gros.

Le foie et la rate sont augmentés de volume.

Une nouvelle amélioration se fait jour cependant.

Mais deux mois plus tard, après une extraction dentaire, une rechute se produit et l'enfant meurt au douzième jour.

Pendant cette dernière phase, deux nouveaux examens ont été faits, montrant une lymphocytose à 88 % pour un chiffre global de 2.000 leucocytes, avec

atteinte de la série rouge qui ne comprend plus que 1.700.000 éléments.

En 1929, Christof relate le cas d'un bébé de 23 mois qui fait un syndrome agranulocytaire avec éruption « type varicelle » ; adénopathies occipitale, rétroauriculaire, sous-maxillaire, axillaire. Les ganglions occipitaux suppurent secondairement. Pas de lésion buccale ou amygdalienne.

Le foie et la rate sont normaux.

La formule sanguine montre une prédominance de 76 % de lymphocytes. La série rouge n'est pas touchée.

Injections intra-musculaires de Trypaflavine. Guérison.

En novembre 1932, le professeur Nobécourt, dans un article du « Concours Médical » relate l'histoire d'un de ses petits malades, un garçon de 3 ans. Ayant reçu à titre préventif du sérum antidiphtérique (sa mère avait la diphtérie), il est pris quelques jours après de vomissements et de diarrhée.

Malgré une amélioration due à un séjour à la campagne, les vomissements restent assez fréquents et l'enfant pâlit progressivement.

Ramené à Paris, son état s'aggrave dans un syndrome constitué par de l'anorexie, de la pâleur, des convulsions, des poussées de température à 38° ou 40°. L'enfant fait une otite droite qui nécessite une paracentèse.

Des petites taches ecchymotiques sont apparues et

bientôt un purpura s'étend sur le tronc. Cependant le signe du lacet est négatif.

Les amygdales sont un peu grosses, mais il n'y a pas d'angine.

Le foie déborde les côtes de 4 à 5 travers de doigt; mais la rate est normale.

Une cuti réaction se révèle négative.

Le drainage otitique étant insuffisant, une seconde paracentèse est opérée.

La température continue cependant à monter, atteint 41° et une semaine après la première paracentèse, l'enfant meurt.

L'examen hématologique décèle :

Une anémie à 1.200.000 ;

Une leucocytose normale et une mononucléose à 99 %. Pas d'hématies nucléées.

Temps de saignement très prolongé : 1 h. 1/4.
Temps de coagulation : 12 minutes. Caillot irrétrac-
tile; hémoglobine à 50 %.

En mai 1934, Kilduff et Nickmann examinent vingt-quatre heures avant sa mort un enfant de 23 mois hérédo-syphilitique, anorexique depuis plusieurs semaines.

Très pâle, l'enfant présente une ulcération nécrotique amygdalienne recouverte d'un enduit blanc.

Une hémoculture a été négative et sa formule sanguine montre une atteinte simultanée des deux lignées hématologiques, soit :

G R	760.600
G B	950
Hémoglobine	20 %
Polynucléaires	1 %
Plaquettes normales.	

Le même mois, la « Société d'Hématologie de Paris » écoutait la communication d'une observation de Mikulowski, que nous aurons à examiner en détail plus loin, car elle est en plusieurs points superposable à la nôtre.

Disons simplement qu'il s'agissait d'un enfant de 4 ans, sans antécédents, qu'une première phase de la maladie avait reproduit le tableau de Schultz avec 96 % de lymphocytes pour 2.800 G B, avec angine et syndrome toxi-infectieux grave.

L'évolution s'est faite vers la mort après une rémission de six mois.

Blechmann, Bohn et Bagot ont décrit dans la *Médecine* (n° 11), de 1934, un syndrome agranulocytaire plastique.

Marcelle J..., 5 ans, fait brusquement le 28 janvier un clocher à 40°, avec rougeur du cavum et réaction sous-angulo maxillaire.

On fait trois injections de Propidon : régression de tous les symptômes, puis une nouvelle ascension thermique se produit accompagnée d'une pâleur marquée et d'une odeur gangréneuse de l'haleine. Une ulcération nécrotique apparaît au niveau de l'amygdale de Luschka.

Le prélèvement ne montre que des germes banaux. L'hémoculture est positive au streptocoque hémolytique.

Au neuvième jour la formule sanguine se présente comme suit :

G R : 2.800.000

G B : 2.000

Formule leucocytaire

Poly. neutro 14 %

Grands et moyens mono..... 28 %

Promyélocytes 36 %

Au onzième jour, elle devient :

Formule sanguine

G R : 2.024.000

G B : 750

Formule leucocytaire

Ply. neutro. 0

Grands et moyens mono..... 18 %

Lympho. 24 %

Promyélocytes 46 %

Il existe de l'albuminurie et de la glycosurie.

Deux immuno-transfusions (40 à 60 cc.) ne changent rien à l'évolution que complique l'apparition d'un gros foyer lobaire; l'anémie s'accroît, et l'enfant meurt de dyspnée laryngée au treizième jour.

En novembre 1935, à la Société de Médecine du Nord, Pierret, Bournoville, Caron décrivent un syn-

drome agranulocytaire, typique quant à l'hématologie, chez un enfant de 6 ans.

Mais le tableau clinique est celui d'un purpura fébrile avec hémorragies intestinales abondantes. L'hémoculture est fortement positive au pyocyanique à plusieurs reprises. L'amaigrissement s'accroît rapidement et l'enfant meurt.

A l'autopsie on trouve des taches ecchymotiques et des lésions hémorragiques très importantes au niveau du foie et de l'intestin.

Les polynucléaires sont presque totalement disparus de la moelle osseuse et de la rate.

G. Lefebvre présente également à cette Société l'observation d'un syndrome agranulocytaire à streptocoque hémolytique chez un enfant de 5 ans. Le tableau est également celui d'un purpura infectieux avec épistaxis et mélaena.

Mais l'examen hématologique montre une atteinte plus complète des éléments du sang : il y a à la fois : anémie, leucopénie, neutropénie.

Après une rémission de huit jours, et malgré une thérapeutique anti-infectieuse et anti-anémique, l'enfant meurt.

L'examen de toutes ces observations met en lumière, tout d'abord, le caractère polymorphe des symptômes cliniques comme chez l'adulte. Mais il faut d'emblée séparer ce qui appartient vraiment à l'agranulocytose — maladie qui admet déjà pas mal de variantes et ce qui n'a de l'agranulocytose, que la neutropénie. L'agranulocytose de Schultz n'est peut-

être elle-même qu'un syndrome, mais le terme « agranulocytose » équivalent de neutropénie, n'est qu'un symptôme.

Rappelons le schéma de Schultz :

a) Angine ulcéro nécrotique.

b) Syndrome hématologique constitué par leucopénie, diminution ou disparition des granulocytes. Pas de cellules anormales. Globules rouges en nombre normal ou peu diminué. Absence de tout syndrome hémorragique. Absence de toute réaction marquée des ganglions et de la rate.

c) Etat toxi-infectieux grave.

d) Evolution fatale ou presque.

A l'état absolument pur l'agranulocytose ainsi définie est vraiment exceptionnelle, aussi il semble qu'on puisse y ranger les cas qui tout en réalisant le syndrome de Schultz présentent une atteinte modérée de la série rouge (et qui généralement n'existe pas d'un bout à l'autre de l'évolution), sans que cette atteinte soit le phénomène dominant du syndrome ou même proportionnelle à celle des globules blancs.

Dans ce premier groupe on peut donc classer le cas de Bantz celui de Carrau, celui de Dufourt (malgré l'éruption qui comprend bien des pétéchies, mais aussi des papules nodules phlyctènes -- il n'y a pas d'hémorragie), enfin celui de Mikulowski (dont nous reparlerons), et la nôtre, dans leur première phase.

Dans un deuxième groupe on peut ranger les cas dans lesquels l'atteinte des éléments des séries rouges

et blanches est parallèle celui d'Helwig. Ces cas appartiennent à l'agranulocytose proprement dite.

Mais il peut se présenter un syndrome agranulocytaire constitué soit par l'association : agranulocytose + anémie ; cas de Pierret, Bournoville et Caron, celui de Kilduff et Nickmann.

Soit par l'association agranulocytose + thrombopénie.

Soit par l'association agranulocytose + anémie + thrombopénie, ce dernier ensemble constitue une myelose globale ou panmyélophtysie : cas de Lefebvre, Nobécourt.

Enfin l'agranulocytose peut n'être qu'un épiphénomène dans un tableau clinique qui ne rappelle en rien la maladie de Schultz : cas de Christof.

Tout ceci ne représente évidemment qu'une classification conventionnelle, car les formes de passage existent d'un groupe à un autre et de chacun de ses groupes, soit vers les anémies (pernicieuse ou aplasique), soit vers les leucémies aiguës, et nous étudierons plus spécialement dans un autre chapitre cette dernière éventualité.

En somme l'agranulocytose n'a pas a priori plus de personnalité chez l'enfant que chez l'adulte. Néanmoins il semble que certains points de son histoire gagnent à être mis en lumière.

Influence du sexe :

Il ne semble pas qu'elle soit manifeste chez l'enfant comme elle l'est chez l'adulte (où la fréquence est bien plus grande chez la femme que chez

l'homme), ou alors il faudrait admettre si l'on devait ne pas tenir compte du petit chiffre d'observations une influence inverse. En effet nous avons d'une part six cas d'agranulocytose chez les garçons, trois cas chez les filles (deux autres cas n'ont pu être précisés).

Influence de l'âge :

L'âge semble par contre avoir une influence plus nette : toutes ces observations en effet concernent des enfants de 2 à 6 ans, sauf celle de Dufourt dont la petite malade avait 13 ans.

On ne peut guère affirmer la raison d'être de cet état de chose, on ne peut faire qu'une hypothèse : il serait expliqué par ce fait que c'est l'âge où les enfants font le plus facilement des accidents oto-rhino-logiques.

C'est ainsi qu'une otite précède ou accompagne (sans qu'on puisse affirmer lequel des deux processus est primitif), le cas de Mikulowski, celui de Nobécourt, celui l'Helwig. Dans le dernier cas d'ailleurs il y eut également des accidents dentaires et c'est à l'occasion de l'extraction de la dent malade que l'enfant fit sa rechute et mourut. Nous rappelons que la petite Monique C... s'est plaint également au niveau d'une prémolaire, plusieurs jours avant son entrée à l'hôpital sans qu'on puisse constater quoi que ce soit à ce niveau; rapprochons également ces deux cas à un autre point de vue : notre malade a fait une parotidite bilatérale, le malade d'Helwig a présenté un syndrome de Mickulicz.

Le petit malade de Carrau avait fait une amygdalite banale.

Enfin parfois on ne trouve aucune porte d'entrée à la maladie.

Au point de vue symptomatologique :

Dans la plupart des cas le début est brusque; mais cependant parfois il y a des prodromes constitués par de la pâleur, de la fatigue et de l'anoréxie progressives.

Tous les auteurs signalent l'importance du syndrome toxi-infectieux : hyperthermie, pâleur, adynamie, prostration.

Les ulcérations existent toujours dans les cas purs et ne sont absentes que dans certains syndromes (Christof, Nobécourt, Pierret), elles sont simples ou multiples, taillées à l'emporte-pièce, atomes, ne saignant pas ; le fond est sanieux ou recouvert d'une fausse membrane, l'examen bactériologique offre des résultats variables : présence de staphylocoques, streptocoque, anaérobies variés quelquefois, association fuso-spirillaire ; elles sont souvent à tendance extensives (Carrau, Dufourt, Helwig), elles siègent la plupart du temps sur l'amygdale (Bantz, Carrau, Dufourt, Helwig, Kilduff, Mikulowski), une fois sur l'amygdale de Luschka (Bagot et Blechmann).

Le trismus et la fétidité de l'haleine sont souvent signalés, il n'y a pas d'adénopathie sous maxillaire appréciable.

Les signes hématologiques sont classiques dans les

cas purs, quelque peu atypiques dans d'autres cas, comme nous l'avons vu précédemment.

On décrit des signes accessoires mais qui ont leur importance au point de vue diagnostic différentiel, ce sont : l'intégrité hépatique et splénique, du moins en apparence (cependant Carrau signale une légère splénomégalie), l'intégrité ganglionnaire.

Enfin dans le cas de Dufourt il y eut une éruption cutanée polymorphe.

De tous ces signes il faut insister principalement sur la pâleur. Presque tous les auteurs signalent cette pâleur impressionnante, qui dépend autant de l'infection que de l'anémie, puisqu'elle existe même dans les cas où cette dernière n'est pas appréciable hématologiquement : pâleur et angine, en dehors de la diphtérie doivent automatiquement faire contrôler la formule sanguine.

L'évolution se fait assez facilement, en deux ou plusieurs temps, avec une rémission plus ou moins longue (6 mois dans le cas de Mikulowski, 2 mois dans celui d'Helwig). Dans notre cas l'enfant a fait une première rechute à l'occasion d'une varicelle, une deuxième à sa seconde angine, une troisième terminale.

Aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant on doit noter la disproportion qui existe entre le caractère habituellement bénin des accidents qui semblent causer ces rechutes, et la gravité de leurs répercussions (affection banale : extraction dentaire, amygdalectomie).

Il semble exister chez ces individus une vulnérabilité spéciale et demeurée à l'infection, comme il en existe une à l'intoxication, puisque la plupart des cas d'agranulocytoses toxiques (quelque soit le toxique envisagé) se produisent avec des doses strictement normales.

Il existe en quelque sorte un « syndrome étiologique » constitué par un terrain particulièrement fragile et une affection banale, la résultante des deux étant une aggravation généralement mortelle.

Dans l'histoire de notre petite malade l'agent de rechute semble avoir été la varicelle.

En effet, l'éruption apparaît le 13 juin : or, si l'on admet que la durée d'incubation est d'environ deux semaines, le début réel de l'infection se situe donc entre le 29 mai et 1^{er} juin; or est-ce une simple coïncidence? le taux des polynucléaires était passé après quelques oscillations de 8 % le 13 mai à 53 % le 30 mai, pourcentage presque normal à cet âge; il retombe successivement à 45 % le 3 juin, 25 % le 8, 13 % le 22.

Après cette date mis à part un clocher, isolé en sans lendemain, dû probablement au traitement, il oscilla entre 10 et 20 %.

Nous soulignons le fait, que si, après sa varicelle, l'enfant a semblé se rétablir, la formule hématologique, elle, ne s'est pas améliorée, bien au contraire.

Dans le cas d'Helwig, c'est une extraction dentaire qui bouleverse les pronostics.

Comment se pose le problème du diagnostic chez l'enfant ?

Etant donné la fréquence des angines à cet âge et la rareté de l'agranulocytose, le diagnostic pourra parfois hésiter, car le reflexe sera de penser au prélèvement, mais non à la recherche de la formule hématologique; si pourtant celle-ci, dans d'autres cas, est demandée en même temps, c'est que le praticien sera inquiet de la pâleur de l'enfant, pâleur qu'il attribuera à l'anémie le plus souvent.

Mais en principe, une angine qui ne fait pas sa preuve, c'est-à-dire qui, bactériologiquement, ne répond pas à la gravité des signes toxi-infectieux observés, doit immédiatement orienter vers une affection sanguine et en particulier l'agranulocytose.

On peut donc avoir à discuter :

1° Nous éliminons tout d'abord les angines pseudo-membraneuses secondaires aux infections, telle que l'angine scarlatineuse, puisque la notion de la maladie existe.

2° Mais l'angine diphtérique banale ne donne pas des signes aussi bruyants : température à 40°, hypotension, adynamie, trismus. Il n'y a pas d'ulcération, mais une fausse membrane; et s'il s'agit d'une diphtérie maligne, nous devons bien retrouver des signes généraux aussi impressionnants. Mais alors les fausses membranes sont plus étendues (car si dans certains cas les ulcérations de l'agranulocytose deviennent extensives, dans une phase de début et pendant assez longtemps elles sont lenticulaires, num-

mulaires tout au plus) et surtout l'adénopathie est considérable, alors que dans l'agranulocytose il n'existe jamais d'adénopathie notable.

Au cas où un examen hématologique serait demandé en même temps que le prélèvement et où ce dernier serait positif, rappelons que dans la diphtérie l'hyperleucocytose est de règle, sauf dans les formes hypertoxiques, mais que, surtout, la neutrophilie est notable, 60 à 70 % au lieu de 40 à 50 % chez l'enfant. Il ne peut donc y avoir confusion.

3° L'angine herpétique n'est pas à mettre en cause, car si elle peut produire des érosions recouvertes secondairement d'un enduit douteux, celles-ci ne présentent cependant pas les caractères de l'ulcération agranulocytaire taillée à l'emporte-pièce avec bord à pic. Et les symptômes généraux, quoique parfois assez bruyants, sont bien moins graves.

4° L'angine de Vincent est celle qui présenterait le plus d'analogie au point de vue local avec celle de l'agranulocytose. L'ulcération y est taillée à pic, l'haléine est fétide. Mais il y a une réaction ganglionnaire sous-maxillaire importante; mais l'état général est peu touché.

En dernier ressort d'ailleurs le laboratoire tranchera le diagnostic. Mais il ne faut pas tomber dans l'erreur qui consiste à éliminer l'agranulocytose parce qu'on a trouvé dans le prélèvement une flore anaérobie comprenant même l'association fuso-spirillaire, ou du streptocoque. Dans le doute il faut faire la preuve du diagnostic par l'examen hématologique.

5° Angine à monocytes.

Au point de vue local : l'adénopathie est toujours nette et assez souvent considérable.

Au point de vue sanguin : il y a bien granulopénie, mais le chiffre des globules blancs est égal ou supérieur à la normale. Il y a par ailleurs en général de la splénomégalie.

Enfin l'évolution est bénigne.

6° La leucémie aiguë : car les mêmes sortes d'ulcérations se rencontrent dans tous ces syndromes.

Il existe, en principe, des adénopathies multiples et de la splénomégalie, mais le diagnostic est surtout un diagnostic de laboratoire. Il y a ou bien un chiffre considérable de lymphocytes, ou bien un chiffre normal ou à peine supérieur à la normale, mais présence accentuée de cellules anormales jeunes ou indifférenciées.

7° Enfin le laboratoire permettra d'éliminer l'angine ulcéro-nécrotique, de l'aleucie hémorragique (qui par ailleurs s'accompagne d'hémorragies gingivales caractéristiques), de celles de l'anémie aplas-tique où le chiffre des globules rouges est inférieur à un million.

Enfin le pronostic de l'agranulocytose chez l'enfant s'avère particulièrement fatal, puisque seul Christof signale une guérison, et encore s'agit-il d'une agranulocytose symptomatique au cours d'accidents qui n'ont rien à voir avec la maladie de Schultz.

EVOLUTION ATYPIQUE DE L'AGRANULOCYTOSE VERS LA LEUCEMIE AIGUE

Nous avons précédemment souligné les difficultés que l'on rencontre à vouloir préciser les frontières des différents types d'agranulocytose, de par l'existence de très nombreux cas hybrides; et encore n'avons-nous pas tenu à rappeler l'extrême variété des conditions étiologiques d'apparition : infections ou intoxications de toutes sortes (or, bismuth, arsénobenzène, pyramidon, dinitrophénol, peut-être sérums et vaccins dans certains cas).

M. le professeur Sabrazes a particulièrement insisté sur les points communs qui existent entre l'agranulocytose et la leucémie aiguë leucopénique : même allure infectieuse, même atteinte rapide et profonde de l'état général, mêmes signes locaux, parfois anémie surajoutée.

Mais cependant dans les leucémies le retentissement ganglionnaire et splémique est généralement important. Les manifestations cutanées sont caractéristiques. Il peut exister des lésions des organes, des sens et des centres telles que rétinite et priapisme.

Enfin la leucopénie des leucémies est momentanée

et n'existe pas d'un bout à l'autre de l'évolution, comme dans l'agranulocytose.

Cependant, il insiste encore sur la difficulté du diagnostic dans certains cas mal définis.

Mais ce n'est pas tout. Il faut admettre que, même dans les cas où elle est parfaitement bien individualisée, l'agranulocytose peut se transformer au cours de son évolution. On peut ainsi au cours d'une deuxième phase de la maladie avoir un tableau d'anémie pernicieuse, un tableau de leucémie aiguë, ou un tableau d'atteinte totale de panmyélophtysie.

Le cas de notre petite malade Monique C... appartient au premier groupe; la dernière formule sanguine faite montrait en effet une réascension des globules blancs à leur chiffre normal : 8.000; mais pendant que le taux des oplynucéaires tombait à 1 % les lymphocytes ne représentaient plus qu'un pourcentage de 31,5 et étaient remplacés par 66 % de cellules anormales embryonnaires.

Il s'agissait donc bien d'une leucémie aiguë embryonnaire.

Il existait par ailleurs une attaque assez importante des globules rouges à 2.500.000, mais il n'y avait ni anisocytose ni poïkilocytose, et le taux d'hémoglobine était de 50 %.

Par ailleurs on ne relève comme symptôme surajouté par l'évolution leucémique que ces douleurs sourdes qu'accusait l'enfant au niveau d'une épaule sans que l'ont puisse décèler le moindre symptôme objectif. Il n'est en particulier apparu aucune adéno-

pathie superficielle; la rate est restée normale macroscopiquement.

Schafer (Deutsche Arch Klin. Med., 1926. Tom. 151 cli) soulève également le problème de la parenté entre l'agranulocytose et les leucémies aiguës à propos d'une observation personnelle.

Un homme de 46 ans est pris brusquement d'asthénie, de vertige, de palpitations sa température monte à 39 et 40°. Un ictère fait son apparition.

Au huitième jour apparaissent des ulcérations sur les deux amygdales et la face antérieure de la langue. Les ganglions cervicaux sont modérément tuméfiés et douloureux. La rate est légèrement augmentée de volume. Il existe de l'albuminurie et de la diarrhée.

La formule sanguine réalise le tableau hématologique d'agranulocytose de façon indiscutable :

G R : 2.170.000

G B : 850.

Pas de polyn

Lymphocytes 94 %

Moyens et grands mono. 6 %

Le malade est traité par le néosalvarsan intraveineux : la température baisse, l'ulcération se cicatrise, les globules blancs réapparaissent et atteignent 50 % du chiffre normal en quatre jours. Le malade est apparemment guéri.

Mais cinq semaines après, l'asthénie réapparaît, encore plus intense le corps sa couvrir d'éléments purpuriques, le foie et la rate s'hypertrophient.

Une nouvelle formule donne comme résultat :

G R : 5.260.000

G B : 70.000

Myéloblastes 79 %

Lymphoblastes 15 %

et le malade meurt de leucémie aiguë.

Cette observation est peut-être encore plus saisissante que la notre au point de vue évolution hémalogique. Comme on le voit, en effet, les G B passent en six semaines de 850 à 70.000 avec 94 % de cellules anormales.

Dans la Revue de Stomatologie de novembre 1933 sous le titre « Evolution d'agranulocytose vers syndrome subleucémique avec anémie pernicieuse » Beliard et Lebourg rapportent le cas d'un homme de 56 ans qui arrive le 17 décembre 1932 dans le service de Stomatologie de l'Hôtel Dieu, amaigri, profondément asthénique, fébrile, il présente une ulcération gingivale, à bords nets, douloureuse, comblée par un sphacèle ostéomuqueux, épais, adhérent à la profondeur, en regard de deux prémolaires.

Toutes les dents sont douloureuses. Il n'existe ni adénopathie ni hépatomégalie, ni splénomégalie. En raison de l'atteinte de son état général, on fait les recherches hémalogiques habituelles dont voici le résultat :

G R : 1.840.000

G B : 5.000

Polynucléaires 27 %

il s'agit donc d'un syndrome mixte d'agranulocytose avec anémie grave.

Trois semaines après, on fait un nouvel examen : les G R n'ont pas varié, le G B tombent à 2.680.

Et parmi eux les polynucléaires ne représentent plus qu'un pourcentage de 7,5 %.

Tous les leucocytes sont d'ailleurs altérés. Il y a de l'anisocytose.

Une amélioration spontanée de l'état général se produit avec un retour de l'appétit et des forces. Mais la température remonte et décrit de grandes oscillations.

En deux mois les lésions se sont cicatrisées mais la nécrose subsiste.

A partir de ce moment, l'évolution est tout entière conditionnée par les modifications de la formule sanguine.

Le 20 janvier elle s'établit ainsi :

G R : 980.000

G B : 8.180

Polynucléaires 17,6 %

Lympho. 7,8 %

Grands et moyens mono. 55,4 %

Lymphoblastes 30 %

et le 10 février :

G R : 1.720.000

G B : 18.500

Poly neutro 21 %

Lympho. 0,7 %

Grands et moyens mono. 4 %

Lymphoblastes 68,5 %

Le malade se cachectise, sa température oscille autour de 39°,5 et il meurt le 26 février.

Dans cette observation l'atteinte de la série rouge est beaucoup plus importante que dans les cas précédents. En effet, elle existe dès le début du syndrome et persiste avec la même valeur pendant toute l'évolution. Il y a d'ailleurs en réalité 3 phases dans cette évolution :

Une première où l'atteinte de la série rouge prédomine, mais où il existe cependant une neutropénie à 27 % (un peu plus de $\frac{3}{8}$ de la valeur normale contre $\frac{5}{8}$ du chiffre normal des globules blancs).

Une seconde où l'atteinte est globale et parallèle, la neutropénie atteint 9,5 %.

Une troisième phase leucémique avec ascension du chiffre des G B et remplacement de la lymphocytose par l'afflux de cellules jeunes.

Enfin nous résumerons l'observation de Mikulowski, qui présente d'étranges similitudes avec la notre : enfant du même âge, évolution en deux temps avec une rémission cependant plus prolongée; début sous forme d'agranulocytose et terminaison leucémique ou pseudo leucémique. Mais l'évolution se fait d'une façon plus complexe.

Richard D... 4 ans, tombe malade le 7 décembre 1930. La température monte progressivement jusqu'à 40°. Il existe un syndrome de céphalée, vomissements, constipation. C'est un enfant qui n'a aucun antécédent personnel ou familial intéressant.

Son poids est de 14 kilos 650 soit inférieur à la normale.

Il est très pâle. Il présente une otite à staphylocoque blanc, des pétéchies sur les membres inférieurs, quelques ganglions dans les aisselles et les aines.

L'examen de la cavité buccale est négatif. Il n'y a pas d'adénopathie sous-maxillaire. La rate n'est pas hypertrophiée. Le foie dépasse le rebord costal de 4 travers de doigts.

Numération globulaire :

G R : 3.000.000

G B : 3.800 (96 % lympho).

Evolution : L'état général s'aggrave progressivement pendant les 5 premiers jours, la température est en plateau à 40° — asthénie, délire —. Le 3^e jour, apparaît un ictère qui dure une semaine : selles liquides légèrement décolorées.

Le 12 décembre, de petites fausses membranes fibrineuses apparaissent sur les amygdales, bien circonscrites avec stomatite environnante. Il n'y a pas d'œdème des ganglions sous-maxillaires. Le prélèvement montre la présence de bacilles courts diphtériques et de bacilles fusiformes. Mais les cultures sont négatives au point de vue diphtérique.

On fait cependant du sérum.

Au 17 décembre :

Numération globulaire

G R :1.092.000 (il existe de la poïkilocytosé de l'anisocytose, de la polychromatophilie).

G B : Ne varient pas.

Formule leucocytaire :

Poly-neutro	38	%
Lympho	36	%
Myéloc	6	%
Cellules de Türk	0,5	%

Une cure mixte arsénicale, martiale et hépatothérapique est commencée.

Le 12 janvier après sérum, l'enfant fait une réaction sérique avec éruption, fièvre à 40° pendant 4 jours.

L'otite suit son évolution.

Le 27 décembre, les globules rouges sont remontés à 3.000.000. Du 30 décembre à la fin de janvier, la température redevient normale. La gorge se nettoie rapidement, l'excitation disparaît, l'appétit revient. Le 2 janvier, les G R sont arrivés au chiffre de 3.290.000. Au 12 janvier, la formule sanguine s'établit comme suit :

G R : 4.100.000

G B :

Poly-neutro	56	%
Lympho et moyens mono	31	%
Formes jeunes	10	%
Myéloc.	2	%
Eosino	1	%

Au 21 janvier :

Poly-neutro	62 %
Lympho et moyens mono	34 %
Eosino	1 %

Au 28 janvier : L'état général est bon; l'enfant pèse 17 kilos 200 soit un gain de 2 kilos 550. La rate n'est pas palpable, il n'y a pas de ganglions. L'enfant quitte l'Hôpital le 13 Février 1931. Cependant l'écoulement persiste.

Pendant les 6 premiers mois suivant sa sortie de l'Hôpital on fait à l'enfant des visites de contrôle. Au cours du 7^e mois, à la suite d'une angine, s'installent d'une façon foudroyante, un syndrome de toxi-infection avec asthénie, inappétence, douleurs abdominales, vomissements, adénopathies inguinale, axillaire, sous-maxillaire.

A son entrée le 30 août, le petit est prostré, d'une pâleur cirreuse, couvert de sueurs profuses. Des pétéchies apparaissent. Les amygdales sont très grosses, recouvertes de fausses membranes grisâtres. La rate arrive à l'ombilic, elle est dure. Le foie déborde de 4 travers de doigt, les côtes.

La numération globulaire donne comme résultat :

G R : 910.000

G B : 52.000

Formule leucocytaire :

Lympho	96 %
Poly-neutro	2 %
Monocytes	2 %

Poikilocytose, anisocytose, polychromatophilie.

Un frottis et une hémoculture sont négatifs pour la diphtérie. Par contre, le pus de l'écoulement otitique renferme du bacille diphtérique court.

L'enfant meurt et la nécropsie montre une agglomération de cellules jeunes dans tous les tissus hématopoïétiques.

Etudions tout d'abord les variations de la série rouge :

Premier examen (8 décembre) : 3.000.000 (soit une diminution proportionnellement inférieure à celle des globules blancs.

Deuxième examen (15 décembre) : chute à 1.920.000. Poïkilocytose, anisocytose, polychromatophilie.

Donc phase d'anémie pernicieuse nette. Puis grâce à la thérapeutique classique : arsenic, fer, foie, les G R remontent à 3.000.000 le 27 décembre, 4.100.000 le 12 janvier, 5.280.000 le 21 janvier.

Pendant ce temps, les G B étaient à 2.800 le 7 Décembre avec 4 % de polynucléaires. Pendant la phase d'anémie qui coïncide avec une otite les polynucléaires remontent à 25 % et 38 %.

Puis une tendance leucémique discrète se manifeste déjà puisque le 12 janvier les G B sont à 11.500, dont 56 % de polynucléaires, 10 % de formes jeunes, 2 % de myélocytes.

Enfin, à la phase terminale, la formule est celle m'un syndrome anémo-leucémique.

Anémie intense, poïkilocytose, anisocytose, hyper-

leucocytose, grosse splénomégalie, hépatomégalie, pétéchies.

Ch. Rageot, Cao Van Tri, Ha Tuan-Hung, ont observé en Cochinchine une évolution analogue en 2 phases; l'une, rappelant la maladie de Schultz (ulcération et nécrose à extension rapide, de la moitié inférieure de la luette, des loges amygdaliennes, de l'épiglotte), l'autre, à allure subleucémique et terminée par la mort (Soc. Patho. exo. 10 juin 1936).

Encore plus exceptionnellement semble-t-il, on peut assister à une évolution en quelque sorte inverse, c'est ainsi que Noël Fiessinger, G. Boudin, ont publié dans « Le Sang » année 1936, tome 1, page 378, sous le titre « Aleucie hémorragique après un traitement radiothérapique au cours d'une leucémie lymphoïde spléno-mégalyque », une observation que nous résumons quelque peu :

L... E..., 58 ans est en traitement de radiothérapie splénique depuis le 31 août pour leucémie lymphoïde :

Adénopathies généralisées

G R : 4.080.000

G B : 70.000 dont 85 % de moyens mono.

Peu de temps après le début du traitement, il ressent une grande fatigue en même temps qu'apparaissent des gingivorragies.

Le 27 septembre, la séance est suivie de frissons, la température monte à 40°. Le traitement est cependant poursuivi : l'amaigrissement, l'impression de

malaise général, les gingivorragies s'accroissent. La température est oscillante.

L... E..., rentre à l'Hôpital le 10 octobre. Le faciès est terreux, l'haleine fétide, les gencives tuméfiées, saignent et présentent de multiples petites ulcérations superficielles, mais il n'y a pas d'angine. Il existe une adénopathie généralisée ferme, douloureuse.

La rate mesure approximativement 25 cm. sur son grand axe, elle est dure.

Une formule sanguine est faite :

G B : 2.120.000

G B : 1.800 dont 8 % de polynucléaires.

Le 15 octobre, l'anémie s'accroît, il existe un purpura.

Les G B sont tombés à 200.

On débute un traitement par le pentnucléotide K 96 : 10 cc par jour pendant 6 jours. Il se produit une amélioration extrêmement nette de l'état général, des signes gingivaux et spléniques.

Le 21 octobre, un nouvel examen est demandé :

G B : 7.000 dont 7 % de polynucléaires.

Mais cette amélioration ne dure pas : la gingivite hémorragique s'exacerbe, la température monte à 39° et il apparaît une plaque de sphacèle rapidement extensive sur la gencive, à droite.

Le 26 novembre, le sphacèle gagne l'amygdale droite; puis le 28 novembre les 2 amygdales sont prises et réalisent le type de l'angine agranulocytaire.

A cette date la formule est devenue :

G R : 1.1017.000

G B : 3.200

Poly-neutro 3 %

Eosino 1 %

Moyens mono. 17 %

Lympho 79 %

et le malade meurt le 29 novembre.

Dans la dernière phase de la maladie, a donc été réalisé, un syndrome agranulocytaire complexe, traduisant une myélose globale aplastique ou panmyélophytisie.

Enfin, pour compléter notre argumentation, nous ferons remarquer, que l'étiologie des 2 affections : agranulocytose et leucémie est quelque fois identique; (intoxication par le benzol, radiations profondes).

Il existe d'ailleurs une observation particulièrement démonstrative à cet égard, c'est celle de E. Weil et Lacassagne que l'on peut résumer en quelques mots : de deux associés travaillant dans une entreprise d'extraction de corps radio-actifs, de la série du thorium l'un meurt d'une leucémie myéloïde, l'autre, d'une myélose globale avec agranulocytose, thrombopénie (anémie aplastique) et leucopénie.

L'agranulocytose n'est donc qu'un symptôme traduisant un des types d'atteinte de la moëlle osseuse et ce n'est pas plus une entité pathologique que l'ictère.

Nous avons montré comment elle était en relation intime avec d'autres manifestations de souffrance de la moëlle, comment on pouvait passer de l'une à l'autre sans solution de continuité, comment elle-même, pouvait effectuer cette transition.

Il n'en reste pas moins que l'angine agranulocytaire — maladie de Schultz — semble bien être un syndrome spécial et autonome.

Il faudrait donc s'habituer à préciser la terminologie, en disant : « angine agranulocytaire » ou au contraire « intoxication avec agranulocytose », « anémie pernicieuse avec agranulocytose » etc....

Dans les cas où il existe une atteinte des 3 fonctions essentielles de la mœlle, il vaudrait mieux substituer une fois pour toutes aux termes tels que « syndrome agranulocytaire avec purpura et anémie », le terme significatif de « panmyélophtysie ».

LE TRAITEMENT PAR LE PENTNUCLEOTIDE K 96

Aussitôt le diagnostic posé chez notre petite malade, nous avons envisagé immédiatement un seul traitement : le traitement par les nucléotides du pentose.

En effet, avant les travaux de Doan, Jackson et de leurs collaborateurs, le pronostic de l'agranulocytose était considéré comme presque fatal, étant donné les échecs des différentes thérapeutiques mises en action.

Celles-ci consistaient alors en arséniothérapie, en irradiations de la moëlle osseuse (voire même plus tard en application de radium sur les os longs), en médications anti-infectieuses dans les cas où l'origine infectieuse était évidente, et surtout en transfusions répétées. C'est cette dernière méthode qui subissait le moins grand nombre d'échecs; elle continue d'ailleurs à être fréquemment employée actuellement, soit seule, soit en association.

Dans la statistique que nous citons plus loin, Doan accordait à cette méthode un pourcentage de 36 % de guérisons.

Voici l'historique résumé de la question d'après Wilkinson et Israels.

1°) Sabin suggère que la fonction leucopoïétique de la moëlle pouvait être excitée par les propres produits de désintégration des G B.

2°) Doan étudie l'action stimulatrice de l'acide nucléique et des nucléinates chez le lapin. L'injection intraveineuse provoque une hausse considérable du taux de leucocytes.

3°) Jackson démontre la présence normale dans le sang circulant de corps dérivés de l'acide nucléique : nucléotides d'une part, base puriques telles que adénine et guanine d'autre part.

4°) L'injection intraveineuse des nucléotides du pentose chez le lapin, ont pour résultat, non seulement une leucocytose périphérique mais une prolifération myéloïde au niveau de la moëlle osseuse des os longs.

Les injections répétées ne déterminent pas de modification anormale ou maligne des éléments de la moëlle.

5°) R. F. Philips essaie l'action des nucléotides chez le rat rendu leucopénique par irradiations : les rats traités ne vivent pas plus longtemps que les rats témoins. Aucune modification appréciable de la formule sanguine.

Reich et Reich devant le même échec chez le rat rendu leucopénique par injection de benzol, con-

cluent à une différence de mode d'action chez le rat et l'homme.

6°) En 1930 Jackson commence ses premiers traitements et publie l'année suivante ses premiers résultats : 14 guérisons sur 20 cas traités.

En 1932 Doan publie la statistique suivante :

Mortalité de l'agranulocytose :

Non traitée	90 %
Traitée par des thérapeutiques diverses..	74 %
Traitée par l'arsenic	72 %
Traitée par transfusion	64 %
Traitée par irradiation	53 %
Traitée par nucléotides	25 %

Jackson, plus tard, publie une nouvelle statistique personnelle avec 51 succès sur 69 cas traités.

Le produit est ensuite commercialisé aux Etats-Unis sous le nom de Pentnucléotide K 96.

La posologie généralement adoptée est : 0 gr. 70 soit 10 cc. par jour en intramusculaire ou dilués dans 100 cc. de sérum intraveineux.

L'amélioration doit apparaître rapidement. Mais si le résultat est négatif après le 7^e jour, le pronostic est considérablement assombri.

Nous avons donc commencé au plus tôt le traitement par le nucléotide du pentose. Ce médicament est injecté à la dose quotidienne de 0 gr. 70 du 7 mai au 14 mai, puis du 21 mai au 7 juin, de deux jours en deux jours, en intramusculaires.

Etudions l'action du traitement pendant cette première période :

1° Sur la série rouge : le pentnucléotide paraît avoir eu une action véritable sur l'hémopoïèse :

Le taux des G R part de 2.500.000 le 5 mai; il baisse encore le 9 mai : 1.780.000, le onze l'ascension s'amorce :

G R :	2.420.000
Le treize : G R	2.620.000
Le quinze : G R	2.640.000
Le dix neuf : G R	3.050.000
Le vingt trois : G R	3.070.000
Le vingt sept : G R	3.400.000
Le trente : G R	3.840.000
Le huit juin enfin :	4.570.000

2° Sur la série blanche : L'influence du pentnucléotide ne semble pas contestable puisque la chute globulaire continue a se produire au début du traitement. Mais dès le lendemain une amélioration se produit et s'accroît les jours suivants :

5 mai :	1840 G B — 34 % Poly.
7 « :	1760 G B — 18 % «
9 « :	2880 G B — 32 % «
11 « :	3360 G B — 22 % «
15 « :	3760 G B — 36 % «
19 « :	4160 G B — 31 % «
23 « :	5600 G B — 34 % «
30 « :	5520 G B — 55 % «
3 juin :	6160 G B — 47 % «

L'incubation de la varicelle semble arrêter la progression et le 13 juin le taux des polynucléaires est retombé à 34 %. Mais les G B sont au nombre de 7360.

3° Enfin sur l'état général : nous ne reviendrons pas à notre observation, mais rappelons simplement que du 7 mai au 7 juin le poids de l'enfant est passé de 15 kgs. 900 à 18 kgs.

Par la suite, l'enfant fait sa varicelle; le taux des G B retombe dès la période d'incubation, remonte un peu à la période d'éruption. On recommence une série de 5 gr. de pentnucléotide dès la défervescence mais cette fois-ci il n'y a pas de réponse. Le taux des polynucléaires tombe à 13 % le 22 juin, 14,5 % le vingt sept juin, 10 % le quatre juillet, 8 % le quinze juillet.

Pendant ce temps les G B tombent de 5.040 à 2.800 mais le taux des G R n'est pas modifié.

Une nouvelle série de pentnucléotide est faite du 16 au 22 juillet; on a doublé les doses et on injecte 20 cc. quotidiennement.

Le 22 juillet le traitement détermine un brusque clocher à 35 % avec un chiffre global des leucocytes de 4.160. Mais une semaine plus tard le taux des polynucléaires est retombé à 10 %.

Par la suite, le traitement est abandonné, l'enfant étant rentré chez elle, en bonne santé apparente. L'évolution démentira cet espoir et se fera vers la leucémie comme nous l'avons vu.

Remarquons enfin que les hématies ont résisté beaucoup plus longtemps que les leucocytes.

Il n'en est pas moins vrai que le résultat définitif du traitement fut un échec.

Il ne peut s'agir évidemment de tirer des conclusions d'un cas isolé; cependant nous nous sommes demandé si les statistiques faites sur cette question n'avait pas pu être viciées par la dissemblance des cas réunis sous le titre d'agranulocytose.

C'est ainsi que nous avons relevé sans choix et sans en éliminer le moindre cas les observations de Smith (16 mars 1935), Davidson et Shapiro (18 août 1934), Doan (16 juillet 1932), Mariott (3 mars 1934) Bulmer (27 mai 1933), Brugsch et Lautsch (30 juin 1933), Wilkinson et Israels.

Résumons ces observations :

SMITH. — Agranulocytose par amidopyrine, état général grave mais pas de lésions buccales.

Formule sanguine initiale : globules rouges 4.300.000 globules blancs 600, aucun polynucléaire.

Traitement par le pentnucléotide quotidien aux doses de : 20 cc. pour les deux premiers jours, 10 cc. pour les suivants.

Les résultats sont immédiats sur l'état général et la formule hématologique. Dès le troisième jour les polynucléaires représentent un pourcentage de 29 %, au sixième jour la leucocytose est à 4.000; les polynucléaires en représentent les 63 centièmes. Le traitement total dure quatre mois mais à la sortie d'hôpital les polynucléaires sont retombés à 35 %.

Il s'agit donc d'un syndrome toxique agranulocy-

taire et non pas d'une agranulocytose vraie. Par ailleurs notons que la formule sanguine de la malade n'est pas normale à sa sortie d'hôpital.

MARIOTT. — Femme de 56 ans, pas d'antécédent d'intoxication. Nombreuses plaques nécrotiques buccales.

Formule sanguine : globules rouges 5.100.000, globules blancs 1.000, pas de polynucléaires.

Atteinte très sévère de l'état général. Traitement par intra-musculaires quotidiennes de pentnucléotide : 40 cc. les dix premiers 10 cc. les cinq jours suivants mais de plus transfusion de 500 cc., 300 cc., 400 cc.

Amélioration synchrone de l'état général et de la formule sanguine : sortie au trente et unième jour, guérie.

Il est évidemment impossible de tenir compte de cette observation pour juger de l'efficacité du pentnucléotide étant donné la place accordée aux trois transfusions. — L'auteur d'ailleurs ne cache pas qu'il a regretté dans une certaine mesure de ne pas avoir employé le pentnucléotide comme seule thérapeutique mais il avoue n'avoir pas osé jouer sa seule chance sur ce produit. Il rappelle d'ailleurs les nombreux échecs de la transfusion pour suggérer que la responsabilité de la guérison revient probablement au pentnucléotide. — Remarquons que dans ce cas il s'agissait bien d'une agranulocytose spontanée et typique.

BULMER. — Femme de 27 ans — sans antécédent — début par phénomène toxi-infectieux et stomatite hémorragique — pas d'angine.

Il y a 0,4 % de polynucléaire pour un chiffre total de 3.000 globules blancs.

Traitement par le pentnucléotide K 96 intra-veineux.

Au bout de dix jours de traitement les globules blancs oscillent entre 8.000 et 6.000, les polynucléaires entre 70 et 50 %.

Deux mois après la fin du traitement le nombre des globules blancs oscillent entre 12.000 et 16.000 ; le taux des polynucléaires autour de 70 %.

Il s'agit encore cette fois d'un tableau différent de la maladie de Schultz et par ailleurs il existe un hyperleucocytose assez nette deux mois après la fin du traitement. Comment a-t-elle évolué par la suite ?

DOAN. — W. W. — femme de 36 ans — prostration, nausées, épistaxis à la suite d'une extraction dentaire — l'hémoculture révèle la présence dans le sang de bacille « subtilis ».

Premier examen : G. B. 1.500 dont 22 % de neutrophiles.

Une semaine plus tard : G. B. 1.400 dont 2 % de neutrophiles.

On commence à ce moment le traitement.

Au 32^e jour G. B. : 11.000 dont 55 % de polynucléaires.

Puis la formule devient absolument normale.

H. B. — homme 52 ans — état général touché — prostration à la suite d'extraction dentaire — gingivite intense — hémoculture négative.

Examen hématologique :

G B. : 1.000 dont 4 % de polynucléaire.

G R. : 3.860.000

amélioration dès le deuxième jour du traitement.

Les granulocytes passent de 40 à 560 au mm³ puis à 1.000 au cinquième jour — guérison.

Dans ces deux cas il s'agit d'un tableau toxi-infectieux grave à la suite d'une avulsion dentaire, sans angine mais avec gingivite intense.

Notons que lorsque la septicémie existe dans l'agranulocytose elle est toujours tardive et n'existe jamais d'emblée comme dans le cas précédent.

J. A. Z. — femme de 33 ans — otite moyenne aiguë — prostration — état général sérieux.

G B. : 2.500 dont 80 % de polynucléaires.

Mais dans ce cas, DOAN pour montrer qu'il y avait une analogie d'action entre le pentnucléotide et la transfusion, n'emploie que cette dernière ; et la malade guérit quand même dans le même délai que les autres. En effet, au huitième jour ces globules blancs retrouvent leur taux normal et les polynucléaires en représentent les 3/5. L'action thérapeutique s'est déclenchée le sixième et septième jour, qui représente pour DOAN et ses collaborateurs, comme nous l'avons dit la date optima.

C'est dans cet article que DOAN publie la statistique citée plus haut.

DAVIDSON et SHAPIRO. — Femme de 31 ans — intoxication massive par le dinitrophénol — gingivite intense — vomissements — hyperthermie subictère mais état général assez bien conservé — ulcérations sur le pilier antérieur droit.

G R : 3.450.000

G B : 1.100 (dont 1 % de neutrophiles).

Traitement : 10 cc. de pentnucléotide le premier jour.

— 20 cc. le deuxième.

— 10 cc. le troisième.

— 20 cc. le quatrième et cinquième.

— 10 cc. le sixième jour.

Injectons simultanées de « crème de leucocytes » intramusculaire, préparée à partir d'un volume total de 2.700 cc. de sang pour la première semaine, et de 300 cc. seulement pendant la deuxième semaine.

Au septième jour, les neutrophiles représentent déjà 50 % des G B.

Ils en représentent 64 % au onzième jour. A cette date le chiffre des G B est de 11.000.

Ici encore, malgré l'existence de l'ulcération sur le pilier antérieur droit, il s'agit d'un syndrome agranulocytaire.

De l'avis même des auteurs, l'état de la malade malgré quelques symptômes bruyants, n'a jamais été très inquiétant. Il s'agit d'ailleurs non d'une idiosyncrasie mais d'une intoxication massive, au point qu'au deuxième jour de son arrivée on décèle le dinitrophénol dans ses urines.

BRUGSH et LAUTSCH, en six mois, traitent quatre cas avec trois réussites :

1° Une femme de 28 ans — malade depuis dix jours environ, avec fièvre élevée, courbature, mal de gorge — difficulté à avaler, angine agranulocytaire typique, arrive le 21 octobre.

Le 23 octobre : G B 650 — malgré la radiothérapie et les nucléotides elle meurt le 28 octobre sans la moindre ascension des G B.

2° Un homme de 49 ans — courbatures, nausées, fièvre élevée, à type rémittent, arrive au huitième jour de la maladie, angine — traitement par irradiations et pentnucléotide — après 6 jours, amélioration de la formule sanguine, chute de la fièvre, mais phlébite gauche — trois mois après la phlébite; manifestation grippale — chute des leucocytes. Aussitôt, pentnuclotide — amélioration — un mois après : rechute. Cette fois : radiothérapie — réaction déplorable, nausées, abattements, chute des leucocytes à 1.000 — ulcération gingivale et rectale. Retour aux nucléotides — amélioration très nette en deux semaines : plus de fièvre, leucocytes : 6.000.

3° Un homme de 44 ans — syndrome grippal — fièvre élevée — gros affaiblissement — aucune altération de la gorge — aucune ulcération — après une courte amélioration : rectite, fièvre à 40° — leucocytes : 1.200 à 1.800.

Polynucléaires 2 à 3 % — amélioration immédiate après nucléotide et rapide défervescence.

4 Un homme de 46 ans. — céphalée — mal de gorge — cardiopathie datant de cinq ans (décompensée depuis l'hiver 1932-1933) : ascite, congestion passive des bases — thérapeutique cardiaque : amélioration — formule sanguine — leucocytes : au-dessous de 3.000 — soudaine hypertermie, angine sans ulcération, chute des leucocytes.

Avec les nucléotides : rapide amélioration; dès le début les leucocytes atteignent 1.800, dont 45 % de polynucléaires.

Au deuxième jour : chute à 1.000, dont 40 % de polynucléaires.

Au troisième jour: chute de la température de 38°2 à 37°2.

Leucocytes 2.700, dont 63 % de polynucléaires.

Au cinquième jour : état général satisfaisant.

Leucocytes 4.700, dont 80 % de polynucléaires.

Abandon des nucléotides. Après une courte rechute le malade est maintenu à une formule sanguine normale.

Ces cas sont étiquetés par l'auteur « Typische Fälle von Agranulozytose ». Or, il semble bien, que seuls, les deux premiers cas soient de véritables cas d'agranulocytose de Schultz; les deux suivants, là encore ne sont des syndromes.

WILKINSON et ISRAELS. — Un homme de 34 ans — 13 mars 1934 — diphtérie sévère quinze mois auparavant. Après son retour au foyer : maux de gorge fréquents et faiblesse.

Au 8 mars il tombe brusquement malade avec dysphagie et toux — les jours suivants : douleurs articulaires, nausées, céphalées, sueurs. La dysphagie augmente rapidement et il apparaît un rash localisé aux deux mains. Les gencives et les muqueuses buccales sont congestionnées et douloureuses. Etat général grave — température à $40^{\circ} 5$ — pouls à 125 — éléments éruptifs jaunes dans la bouche, mais pas d'ulcération pour le moment — sur les lèvres ils laissent voir une ulcération à fond rouge — les dents sont saines — la langue est saburrale avec bords ulcérés.

Les ganglions sous-maxillaires sont tuméfiés de ce côté et les ganglions cervicaux quelque peu hypertrophiés. Rash scarlatiniforme sur l'abdomen — fétidité de l'haleine — pas de splénomégalie ni d'hépatomégalie — un peu de bronchite des bases — rien d'autre.

Formule sanguine :

G R 3.900.000, hémoglobine 67 %

G B 1.000 (pas de polynucléaires)

Lympho, 97 %.

Cellules de Türk, 3 %.

Hémoculture — prélèvement : streptocoques.

A l'admission : 30 cc. d'anti-toxine scarlatineuse intramusculaire, aucun effet — début du traitement par le pentnucléotide, au 3^e jour : $40 - 20 \times 4 - 10 \times 3$, soit 150 cc. en tout.

G R restent identiques.

G B 8.300.

Polynucléaires	50 %
Lympho	37,5 %
Myélocytes	8,5 %
Cellules de Turk.....	2,5 %

La température baisse — disparition du rash — sortie le 3 avril.

G B 7.200.

Polynucléaires 52 %

Il faut remarquer que l'augmentation des granulocytes est apparue dès le début du traitement et non au septième jour, comme le prétend Jackson.

Nous enregistrons encore comme succès de la méthode : un cas de Barfred, de Copenhague. Mais il s'agit d'un syndrome agranulocytaire après intoxication par amidopyrine.

Un autre cas de Netousek, de Bratislava, également après intoxication par amidopyrine.

Il est bien évident que si l'on ne tient compte que des résultats et non plus des conditions cliniques ou pathogéniques, on ne peut qu'être frappé de la supériorité de la méthode sur la thérapeutique précédemment employée.

En effet, guérison hématologique en dix jours, dans le cas de Bulmer, du 27 mai 1933.

En dix jours dans le cas H. B. de Doan, du 16 juin 1932.

En onze jours dans le cas H. B. de Davidson, du 18 août 1934.

En un mois dans le cas de Marriott, du 3 mars 1934.

En trente-cinq jours dans le cas W. W. de Doan, du 16 juin 1932.

En quatre mois dans le cas de Smith, du 16 mars 1935.

Bien souvent une amélioration considérable au point de vue état général se produit dès les 24 ou 48 premières heures.

Mais en réalité si nous nous résumons, nous trouvons sur 14 cas pris au hasard parmi ceux publiés (et il est bien évident que les auteurs ont dû cependant faire une sélection) :

Cinq syndromes agranulocytaires d'origine toxique de :

4 par amidopyrine

1 par dinitrophénol

Tros syndromes agranulocytaires sans manifestation ulcéreuse.

Un cas a été traité à la fois par le pentnucléotide et les transfusions.

Enfin, dans deux cas la formule sanguine n'est pas normale après guérison (dans l'un polynucléaire : 35 %.

Dans l'autre G B 12.000 à 16.000.

Par contre des échecs ont été constatés sans compensation de réussite par Fitzhugh et Comroe (1933).

Gottlieb (1935) qui a eu trois décès sur quatre essais de traitement par le pentnucléotide.

Par Plum et Preben (deux décès sur deux).

Par Fauley et Scott (1933).

Nous résumerons quelques récentes observations :

CASTLEDEN L. I. M. — Débuts par accidents dentaires — extraction — exacerbation des douleurs — il n'y a pas d'autres antécédents — malade vu le 30 août : température à 39°, pouls à 118.

Ulcérations nécrotiques sur la gencive et les deux amygdales.

Pas de modification du foie, de la rate, des ganglions.

Sérum antistreptococcique polyvalent à deux reprises.

Formule sanguine :

G R	3.200.000
G B	1.175
Lympho.	63 %
Poly.	1 %
Eosno	1 %
Grands et moyens mono.....	35 %

Un prélèvement est fait : staphylocoques et association de Vincent :

6 septembre : pentnucléotide : 20 cc. et 10 cc. les jours suivants.

8 septembre : G B 1.200

Polynucléaires	0
Lymphocytes	96 %
Mono.	4 %

9 septembre : transfusion de 700 cc. de sang citraté.

10 septembre : décès.

J. FETTER. — Femme de 70 ans, mais d'excellente

constitution, très active — début par température à 38°5, gingivite modéré et petite ulcération sur le palais osseux.

Formule sanguine :

G B	800
Polynucléaires	0
Lympho	95 %
Mono.	5 %

Traitement par pentnucléotide pendant dix jours (200 cc. en tout).

Lésions buccales traitées par solution à 5 % de Salvarsan.

Pendant ce temps la gingivite s'accroît et d'autres ulcérations apparaissent : la température oscille entre 38° et 39°.

Au quatrième jour du traitement :

G B	950
Lympho	97 %
Mono	3 %

Au sixième jour :

G B	1.500
Poly	6 %
Lympho et mono.....	94 %

Au huitième jour :

G B	420
Polyn.	0

Au dixième jour : décès.

RANSON. — Syndrome agranulocytaire de l'amidopyrine — début par frisson — température à 40° — angine rouge avec petit enduit gris sur les amygdales.

G R	3.200.000
G B	200
Polyn.	0

Transfusion de 500 cc. et 20 cc. de pentnucléotide intraveineux.

Réaction brutale — amélioration momentanée puis extension de la fausse membrane vers le palais — le prélèvement révèle la présence de streptocoques hémolytiques.

Sérum antistreptococcique et continuation du traitement par pentnucléotide intraveineux.

G B	380
Poly.	6 %

Au 7 janvier apparition d'une adénopathie volumineuse du cou.

G B	600
Poly.	3 %

Début d'élimination des zones nécrosées — décès.

Enfin, tout récemment, à la Société d'Hématologie de Paris, lorsque M. Noël Fiessinger rendit compte de l'échec du pentnucléotide dans le cas précédemment cité, P. E. Weill affirma n'avoir jamais eu aucun succès avec cette thérapeutique.

De la confrontation de ces observations il nous

semble résulter que le pronostic de l'agranulocytose de Schultz n'a guère varié. Par contre, dans les syndromes agranulocytaires secondaires à une intoxication, le pentnucléotide paraît avoir le plus souvent une influence heureuse et rapide, en particulier dans l'intoxication par l'amidopyrine (et cependant même dans ce cas la méthode comporte encore des échecs).

Enfin, dans certains cas où de l'agranulocytose n'existe que la formule sanguine, les résultats sont variables.

En conclusion, sans vouloir diminuer sa valeur thérapeutique, il ne semble pas qu'il faille trop espérer du pentnucléotide, dont les succès de statistique paraissent avoir été facilités par la trop grande élasticité de la terminologie.

CONCLUSIONS

1° L'agranulocytose existe chez l'enfant. Elle y est exceptionnelle et de pronostic fatal.

2° L'angine agranulocytaire de Schultz semble bien être une entité morbide, mais l'agranulocytose n'est qu'une des manifestations de l'insuffisance de la moelle osseuse. Comme telle, elle peut se compliquer d'autres signes d'insuffisance ou même dans un cas précis évoluer pour son propre compte vers d'autres syndromes, leucémiques ou subleucémiques en particulier.

3° Le traitement par le pentnucléotide K 96 semble être le traitement de choix de certains états agranulocytaires, en particulier des syndromes d'origine toxique, mais ne paraît pas devoir modifier profondément le pronostic vital de l'angine agranulocytaire de Schultz.

Vu : le Président de thèse,
LEREBOULLET.

Vu : le Doyen de la Faculté,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

L'AGRANULOCYTOSE CHEZ L'ENFANT

- BANTZ. — « *Munch. Mediz Woch* ». (17 Juillet 1935).
- BAGOT, BOHN et BLECHMANN. — « *La Médecine* » (N° 11 Août 1934).
- CARRAU. — « *Annales de la Faculté de Médecine* », Montevideo, 1928.
- DUFOURT. — « *Société de Pédiatrie de Paris* » (Séance du 20 Décembre 1927).
- HELWIG. — « *Amér. Journ. of diseases of child* » (Juin 1928).
- KILDUFF et NICKMANN. — « *Amér. Journ. of diseases of child*. » (5 Mai 1934).
- MIKULOWSKI. — « *Société Française d'Hématologie* ». (Séance du 5 Mai 1934).
- NOBECOURT. — « *Concours Médical* » (13 Novembre 1932).
- PIERRET, BOURNOVILLE et CARON. — « *Société de Médecine du Nord* » (Novembre 1935).
-

ÉVOLUTION ATYPIQUE DE L'AGRANULOCYTOSE
(VERS LES LEUCÉMIES)

- BÉLIARD et LEBOURG. — « *Revue de Stomatologie* » (Novembre 1933).
- N. FIESSINGER et BOUDIN. — « *Le Sang* » — 1936 — t. I, p. 378.
- MIKULOWSKI. — « *Société Française d'Hématologie* ». (5 Mai 1934).
- CH. RAGIOT, CAO VAN TRI, HA TUAN HUNG. — « *Société Pathologique Exotique*, Séance du 10 Juin 1936.
- SABRAZES et SARIC. — « *Ang. lymphomonocytaires, agranulocytoses, et leuc. aiguës leucop* ». (Masson 1935).
- SCHAEFER. — « *Deutsch. Arch. Klin. Méd.* » — 1926 — t. CLI.
-

TRAITEMENT DE L'AGRANULOCYTOSE
PAR LE PENTNUCLÉOTIDE K 96

- BARFRED. — « *Ugeskrift F. Laeger* » — 1935 — 97,9.
- BULMER. — « *The Lancet* » — 27 Mai 1933.
- BURGSCH et LAUTSCH. — « *Munch. Mediz. Woch* » — 30 Juin 1933.
- CASTLEDEN. — « *The Lancet* » — 1935 — I p. 205.
- DAVIDSON et SHAPIRO. — « *J. Of Am. Med. Ass.* » — 18 Août 1934.

- DIMMEL et PREISZ. — « *Wien. Klin. Woch.* » — 13 Avril 1934.
- DOAN. — « *Amer. J. Of Med. Ass.* » 16 Juillet 1932.
- FAULEY et SCOTT. — « *The Lancet* » — 1933 — II. p. 75.
- FETTER. — « *The Lancet* » — 1935 — I. p. 205.
- FITZBRUGH et COMROÉ. — « *Am. J. Of Med. Sc.* » — 1933 — p. 552.
- GOTTLIEB. — « *Ugeskrift F. Laeger* » — 1935 — 97,9.
- MARRIOTT. — « *The Lancet* » — 3 mars 1934.
- PLUM et PREBEN. — « *Ugeskrift F. Laeger* » — 1934 — p. 160.
- REICH et REICH. — « *Am. J. Of Med. Sc.* » — Janvier 1934.
- SABRAZES et SARIC. — « Angines lymphomonocytaires, agranulocytose; et leucémies aiguës leucopéniques. (Masson 1935). »
- SMITH. — « *The Lancet* » — 16 Mars 1935.
- STRUMIA. — « *Am. J. Of Med. Sc.* » — Avril 1934.
- WILKINSON et ISRAELS. — « *The Lancet* » — 18 Août 1934.
-

